

## ИНСУЛЬТ У ДИАЛИЗНЫХ ПАЦИЕНТОВ

Алексей Евгеньевич Хрулёв<sup>1</sup>, Елена Александровна Монашова<sup>1</sup>, Надежда Алексеевна Шестакова<sup>1</sup>,  
Юлия Александровна Парамонова<sup>2</sup>, Вера Наумовна Григорьева<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Приволжский исследовательский медицинский университет,  
603005, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, 10/1, e-mail: alexey\_khrulev@mail.ru;  
<sup>2</sup>Городская клиническая больница №10, 603011, г. Нижний Новгород, ул. Чонгарская, 43

**Реферат**

Цереброваскулярные нарушения — самые частые и грозные осложнения течения хронической болезни почек, достигающие своего максимума в диализном периоде.

**Цель.** Предоставить аналитический обзор современных (2011 г. и позже) публикаций, содержащий всесторонний анализ данных об инсульте у диализных больных.

**Методы.** Критический анализ данных литературы с обобщением существующих в настоящее время результатов оригинальных исследований.

**Результаты.** Среди пациентов с терминальной стадией хронической болезни почек, находящихся на программном гемодиализе, риск инсульта многократно увеличивается. По данным разных авторов, риск развития геморрагического инсульта возрастает в 4–6 раз, а ишемического — в 2–3 раза по сравнению с общей популяцией больных. Диализные пациенты после перенесённого инсульта имеют более высокий риск смертности. Наличие фибрилляции предсердий у диализного пациента прогностически неблагоприятно и увеличивает частоту инсульта в 2,5 раза, смертность — в 2 раза по сравнению с диализными больными без фибрилляции предсердий.

**Выводы.** Исследований, посвящённых использованию варфарина в сравнении с ацетилсалициловой кислотой или новыми пероральными антикоагулянтами, в настоящий момент недостаточно для того, чтобы делать вывод относительно преимуществ той или иной тактики ведения диализных больных с фибрилляцией предсердий. Применение варфарина у данной категории больных, по-видимому, не оправдано. Тромболитическая терапия диализному пациенту в острейший период ишемического инсульта не показана. У пациентов с острой почечной недостаточностью и острым инсультом предпочтительнее использование режима пролонгированной заместительной почечной терапии. В случае повышенного риска кровотечений предлагают проводить гемодиализ без антикоагуляции или (при необходимости) с использованием фракционированных гепаринов.

**Ключевые слова:** хроническая болезнь почек, гемодиализ, перитонеальный диализ, инсульт, цереброваскулярные нарушения, факторы риска, лечение.

## STROKE IN DIALYSIS PATIENTS

Aleksej E. Khrulev<sup>1</sup>, Elena A. Monashova<sup>1</sup>, Nadezhda A. Shestakova<sup>1</sup>, Yuliya A. Paramonova<sup>2</sup>, Vera N. Grigorieva<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Privolzhsky Research Medical University,  
603950, N. Novgorod, Minin and Pozharsky Square, 10/1,  
e-mail: alexey\_khrulev@mail.ru; <sup>2</sup>City clinical hospital №10,  
603011, N. Novgorod, Chongarskaya Str., 43

**Abstract.**

Cerebrovascular disorders are the most frequent and urgent complications of chronic kidney disease, especially, in the dialysis period.

**The purpose** is to provide an analytical review of current (2011 and later) publications containing a comprehensive analysis of stroke data in dialysis patients.

**Methods.** A critical analysis of the literature data with a generalization of the currently available results of the original studies on the stroke in dialysis patients.

**Results.** The risk of stroke increases many times in hemodialysis patients with end-stage chronic kidney disease. According to different publications, the risk of hemorrhagic stroke increases 4–6 times, and ischemic stroke — 2–3 times, compared with the general population. Dialysis patients are under the higher risk of mortality after the stroke. The presence of atrial fibrillation in a dialysis patient is prognostically unfavorable and increases the frequency of stroke by 2.5 times, mortality by 2 times, compared to dialysis patients without atrial fibrillation.

**Conclusions.** There is lack of studies on the use of warfarin in comparison with aspirin or new oral anticoagulants to conclude on the benefits of one or another way of management in dialysis patients with atrial fibrillation. Apparently, the use of warfarin is not justified in dialysis patients. Thrombolytic therapy is not indicated to a dialysis patient with acute period of ischemic stroke. The use of prolonged renal replacement therapy is preferable in the patients with acute stroke and acute renal failure. It is suggested to carry out hemodialysis without anticoagulation or (if necessary) with the use of fractionated heparins in case of increased risks of bleeding.

**Keywords:** chronic kidney disease, hemodialysis, peritoneal dialysis, stroke, cerebrovascular disorders, risk factors, treatment.

В Европейских рекомендациях по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний (2016), помимо таких факторов риска, как дислипидемия, артериальная гипертензия, сахарный диабет, особое внимание уделено хронической болезни почек (ХБП), а именно снижению скорости клубочковой фильтрации и увеличению экскреции альбумина [1, 2]. В настоящий момент снижение скорости клубочковой фильтрации и/или альбуминурию считают независимыми факторами сердечно-сосудистого и цереброваскулярного риска [3, 4]. Цереброваскулярные нарушения — самые частые и грозные осложнения течения ХБП, достигающие своего максимума в диализном периоде [3, 5, 6]. По-видимому, поэтому, согласно национальным клиническим рекомендациям по лечению пациентов с ХБП 5-й стадии методами гемодиализа и гемодиальфильтрации (2016), данной категории пациентов рекомендован осмотр неврологом не реже 1 раза в год.

Целью работы был аналитический обзор современных (2011 г. и позже) публикаций, содержащий всесторонний анализ данных об инсульте у диализных больных.

Метод исследования — критический анализ данных литературы с обобщением существующих в настоящее время результатов оригинальных исследований.

Результаты обзора сгруппированы в следующие разделы:

- факторы риска цереброваскулярных расстройств у диализных пациентов;
- инсульт у пациентов, находящихся на диализе;
- инсульт у диализных пациентов на фоне фибрилляции предсердий (ФП);
- исходы инсульта у пациентов, находящихся на программном гемодиализе (ПГ);
- особенности ведения диализных пациентов в остром периоде инсульта;
- выводы.

церебральных сосудов), так и микроциркуляторного (церебральная гипертоническая и/или амилоидная ангиопатия и/или кальцифицирующая уремиическая артериопатия и др.) сосудистого русла [8–10].

Факторы риска развития цереброваскулярных нарушений у диализных пациентов условно можно разделить на две группы [11, 12]:

- 1) сосудистые факторы риска, формирующиеся в условиях диализа;
- 2) сосудистые факторы риска, предшествовавшие диализу и формирующиеся на фоне течения ХБП.

Кроме того, сосудистые факторы риска у пациентов с ХБП принято разделять на «традиционные» и «нетрадиционные» (специфические) (рис. 1). Необходимо отметить, что сосудистым факторам всегда сопутствуют нейродегенеративные (уремические), которые также нужно учитывать, разбирая вопросы патогенеза церебральных сосудистых и когнитивных расстройств у пациентов с терминальной стадией ХБП, корригиру-

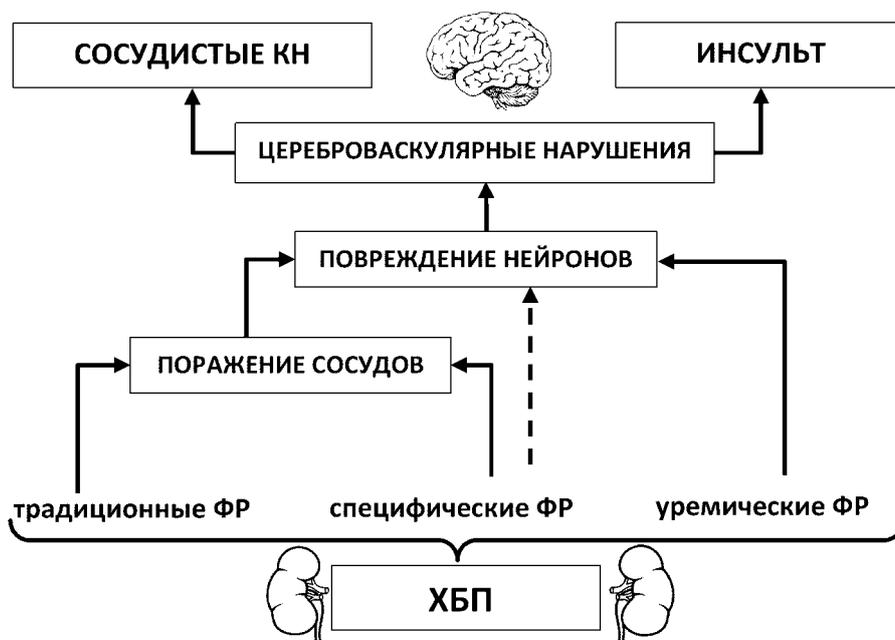


Рис. 1. Патогенез возникновения цереброваскулярных нарушений у пациентов диализного периода терминальной стадии хронической болезни почек (ХБП); КН — когнитивные нарушения; ФР — факторы риска

**Факторы риска цереброваскулярных расстройств у диализных пациентов.** К цереброваскулярным нарушениям у пациентов с ХБП диализного периода принято относить острые [ишемические (ИИ) и геморрагические (ГИ) инсульты, субарахноидальные кровоизлияния, транзиторные ишемические атаки] и хронические нарушения мозгового кровообращения, сопровождающиеся лёгкими, умеренными и выраженными (дементными) когнитивными расстройствами [7]. Описанные цереброваскулярные клинические состояния у данной категории больных формируются на фоне предрасполагающих факторов риска и перестройки церебрального как макро- (атеросклероз

иной различными методами заместительной почечной терапии (ЗПТ) [13, 14].

**Инсульт у пациентов, находящихся на диализе.** Известно, что ХБП — мощный предиктор развития инсульта [15, 16]. У пациентов с терминальной стадией ХБП, находящихся на ПГ, риск инсульта особенно высок [17, 18]. Так, Chillon и соавт. (2016), проанализировав результаты нескольких исследований, сообщают о многократном увеличении риска развития инсульта у диализных пациентов [19].

Большинство исследований, посвящённых инсульту у пациентов, находящихся на ПГ, было проведено среди азиатской популяции больных. Согласно

Уровень заболеваемости и коэффициенты риска ИИ и ГИ у пациентов, находящихся на ПГ и ПД: крупные когортные исследования, 2007–2015 гг. (адаптировано по: Chillon и соавт., 2016)

Автор, страна, год публикации	Исследование населения	Длительность исследования, годы	Участники	Количество событий и заболеваемость	Коэффициент риска (95% ДИ)
Когорты пациентов с терминальной ХБП, находящихся на ПГ или ПД (по сравнению с НД)					
Куо и соавт., Тайвань, 2012	Национальная база данных медицинского страхования, 1999–2003 гг.	5	28 940 пациентов на ПГ	2134 случая инсульта у пациентов на ПГ: – ИИ: 10,26/1000 пациенто-лет; – ГИ: 7,47/1000 пациенто-лет	ПГ в сравнении с НД пациентами: – ИИ: 2,88 (2,60–3,19); ГИ: 6,83 (5,89–7,92). ПД в сравнении с НД пациентами: – ИИ: 3,21 (2,69–3,83); ГИ: 6,15 (4,83–7,84)
			5974 пациента на ПД	290 случаев инсульта у пациентов на ПД: – ИИ: 10,01/1000 пациенто-лет; – ГИ: 5,94/1000 пациенто-лет	
			29 870 НД пациентов	1742 случая инсульта у НД пациентов: – ИИ: 4,24/1000 пациенто-лет; – ГИ: 1,30/1000 пациенто-лет	
Wang и соавт., Тайвань, 2014	Национальная база данных медицинского страхования, 1998–2009 гг.	4,2	28 940 пациентов на ПГ	2134 инсульта у пациентов на ПГ: – ИИ: 10,26/1000 пациенто-лет; – ГИ: 7,47/1000 пациенто-лет	ПГ в сравнении с НД пациентами: – ИИ 2,88 (2,60–3,19); – ГИ 6,83 (5,89–7,92). ПД в сравнении с НД пациентами: – ИИ: 3,21 (2,69–3,83); – ГИ: 6,15 (4,83–7,84)
		3,0	5974 пациента на ПД	290 инсультов у пациентов с ПД: – ИИ: 10,01/1000 пациенто-лет; – ГИ: 5,94/1000 пациенто-лет	
		10,5	29 870 НД пациентов	1742 инсульта у НД пациентов: – ИИ: 4,24/1000 пациенто-лет; – ГИ: 1,30/1000 пациенто-лет	

Примечание: ИИ — ишемический инсульт; ГИ — геморрагический инсульт; ПГ — программный гемодиализ; ПД — перитонеальный диализ; НД — недиализные пациенты; ДИ — доверительный интервал.

этим работам, острые цереброваскулярные расстройства у пациентов, получающих ЗПТ в Азии, характеризуются высокой распространённостью ГИ и атеросклеротических поражений внутричерепных сосудов. В исследовании Куо и соавт. (2012), проведённом в Тайване, коэффициент риска (КР) развития ИИ у пациентов, находящихся на ПГ, составил 2,16, а ГИ — 3,78 (табл. 1) [20].

В другом тайваньском ретроспективном когортном исследовании Wang и соавт. (2014) отмечают трёхкратное повышение риска ИИ (КР=2,88) и шестикратное повышение риска ГИ (КР=6,83) у диализных пациентов по сравнению с общей популяцией (см. табл. 1). При сравнении частоты развития инсульта у пациентов, находящихся на ПГ и перитонеальном диализе (ПД), оказалось, что пациенты группы ПД имели более низкий риск развития ГИ [КР 0,75, 95% доверительный интервал (ДИ) 0,58–0,96]. Существенной разницы в риске развития ИИ между пациентами двух групп выявлено не было [21, 22].

Противоположные результаты были опубликованы в работе Fu и соавт. (2015), где были обследованы 285 пациентов, получавших ПГ, и 305 пациентов на ПД [23]. В данной работе пациенты, находившиеся на ПГ,

имели более высокий риск развития ИИ по сравнению с пациентами на ПД (КР 2,62, 95% ДИ 1,56–4,58,  $p=0,002$ ). Риск ГИ между этими двумя группами существенно не различался (рис. 2).

Необходимо отметить, что среди европейской популяции пациентов, получающих ПГ, было проведено значительно меньшее количество исследований, посвящённых изучению данной проблемы. Power и соавт. (2012) подтверждают тезис об увеличении риска развития как ИИ, так и ГИ у пациентов, получающих ЗПТ [24], и сообщают о том, что, согласно полученным ими данным, ИИ превалировал над ГИ (11,2 против 3,7 на 1000 пациенто-лет соответственно).

Сама процедура диализа может опосредовать риск развития инсульта [25, 26]. Так, Murray и соавт. (2013) при анализе чуть менее 21 тыс. диализных пациентов в США в возрасте  $\geq 67$  лет показали, что частота развития инсультов возрастает приблизительно за 3 мес до начала диализа и достигает пика в течение первых 30 дней от начала диализа [27]. В другом японском исследовании (Toyoda et al., 2005) авторы пишут о том, что 39% ИИ и 35% ГИ произошло во время самой процедуры диализа или менее чем через 30 мин после её завершения.

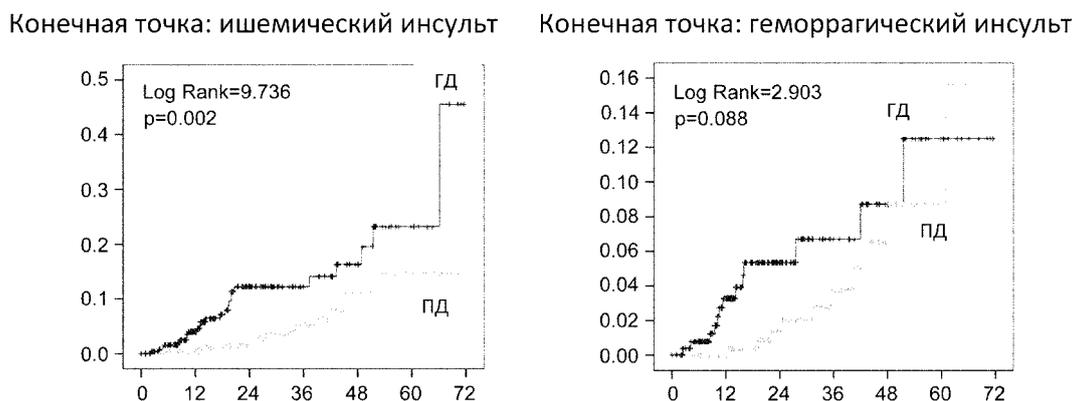


Рис. 2. Суммарный риск развития инсульта у пациентов, находящихся на программном гемодиализе и перитонеальном диализе (адаптировано по: Fu и соавт., 2015)

### Инсульт у диализных пациентов на фоне ФП.

Отдельно необходимо остановиться на ФП как наиболее распространённой форме аритмии в общей популяции и мощном факторе риска развития инсульта у диализных пациентов [28, 29]. Zimmerman и соавт. (2012) проанализировали 25 публикаций, описывающих заболеваемость, распространённость и исходы ФП у пациентов с терминальной ХБП, получавших ПГ или ПД. Распространённость ФП у пациентов, находящихся на диализе, составила 11,6%, что приблизительно в 11 раз превышает распространённость ФП в общей популяции взрослых [30]. Среди пациентов с ФП и терминальной ХБП частота инсульта составила 5,2 на 100 человеко-лет, а уровень смертности при этом — 26,9 на 100 человеко-лет. Данные показатели оказались значительно выше, чем частота инсульта (1,9 на 100 человеко-лет) и смертность (13,4 на 100 человеко-лет) у пациентов с терминальной ХБП без ФП.

В работе Tap и соавт. (2016) проанализировано 20 исследований, в которых изучали результаты использования варфарина у пациентов с терминальной ХБП и ФП [31]. В 19 из них сравнивали пациентов, использовавших варфарин, с пациентами, не принимающими данный антикоагулянт, в 2 исследованиях изучали использование варфарина и ацетилсалициловой кислоты (аспирина), в 1 исследовании сравнивали использование варфарина, дабигатрана этексилата и ривароксабана. В целом в эти исследования были включены 56 146 пациентов с терминальной ХБП и ФП, из них 34 840 пациентов находились на ПГ, 315 — на ПД.

Проведённый анализ показал, что использование варфарина у пациентов с терминальной ХБП и ФП не снижал риск развития инсульта в целом (КР 0,92, 95% ДИ 0,74–1,16) и ИИ в частности (КР 0,80, 95% ДИ 0,58–1,11). На фоне использования варфарина у данной категории больных наблюдали статистически значимое увеличение риска общих кровотечений (КР 1,21, 95% ДИ 1,01–1,44), что, однако, не ассоциирова-

лось с развитием клинически значимых кровотечений (КР 1,18, 95% ДИ 0,82–1,69).

Отличные от предыдущих исследований результаты получили Winkelmayr и соавт. (2011). Авторами было показано, что использование варфарина на фоне ФП и ПГ статистически значимо влияло на риск развития ГИ. У пациентов, получавших варфарин, ГИ возникал более чем в 2 раза чаще, чем у пациентов, не получавших данный антикоагулянт (КР 2,38, 95% ДИ 1,15–4,96; табл. 2) [32].

При анализе исследований, посвящённых использованию варфарина в сравнении с ацетилсалициловой кислотой (аспирином) или новыми пероральными антикоагулянтами, Tap и соавт. (2016) делают вывод о том, что на настоящий момент материала этих исследований недостаточно для того, чтобы судить относительно преимуществ той или иной тактики ведения диализных больных [31].

**Исходы инсульта у пациентов, находящихся на ПГ.** Считают, что пациенты, находящиеся на ПГ, после перенесённого инсульта имеют более высокий риск смертности. Так, Wetmore и соавт. (2014 г., в исследование вошёл 69 371 пациент) сообщают о том, что через 30 дней после инсульта у пациентов, находящихся на ПГ, смертность составила 17,9% в группе ИИ и 53,4% в группе ГИ. Авторы отмечают, что смертность после наступления инсульта с течением времени снижалась (табл. 3) [33].

**Особенности ведения диализных пациентов в острейшем периоде инсульта.** В настоящее время в острейшем периоде ИИ в первые 4,5 ч от начала развития симптоматики пациентам общей популяции проводят стандартную реперфузионную терапию, включающую системную тромболитическую терапию рекомбинантным тканевым активатором плазминогена. Важным вопросом в связи с вероятными осложнениями в виде кровотечений представляется оценка необходимости проведения данного вида лечения пациентам, находящимся на ПГ, в острейшем периоде ИИ [34].

Таблица 2

**Характеристики геморрагического инсульта у диализных пациентов с фибрилляцией предсердий в зависимости от использования варфарина (адаптировано по: Winkelmaier и соавт., 2011)**

Результат	Группа пациентов	Количество пациентов	Время наблюдения			Количество событий	Заболеваемость, на 100 человеко-лет	Коэффициент риска (95% ДИ)
			Среднее значение	СО	Медиана			
Геморрагический инсульт	С варфарином	237	1,77	1,71	1,17	11	2,6	2,38 (1,15–4,96)
	Без варфарина	948	1,95	1,98	1,35	21	1,1	

Примечание: ДИ — доверительный интервал; СО — стандартное отклонение.

Таблица 3

**Коэффициент риска летального исхода после перенесённого инсульта у пациентов, находящихся на программном гемодиализе (адаптировано по: Wetmore и соавт., 2014)**

Переменная	Коэффициент риска (99% ДИ)	p
<b>Геморрагический инсульт</b>		<0,001
– 7 дней после инсульта	25,4 (22,4–28,4)	
– 1 мес	18,1 (15,5–20,9)	
– 3 мес	9,9 (8,4–11,6)	
– 6 мес	5,9 (5,0–7,0)	
– 12 мес	3,3 (2,8–3,9)	
– 24 мес	1,8 (1,5–2,1)	
– 36 мес	1,3 (1,1–1,5)	
<b>Ишемический инсульт</b>		<0,001
– 7 дней после инсульта	11,7 (10,2–13,1)	
– 1 мес	9,8 (9,5–10,0)	
– 3 мес	6,6 (6,4–6,7)	
– 6 мес	4,7 (4,5–4,9)	
– 12 мес	3,3 (3,1–3,4)	
– 24 мес	2,2 (2,0–2,3)	
– 36 мес	1,7 (1,6–1,8)	

Примечание: ДИ — доверительный интервал.

Отвечая на этот вопрос, V. Ovbiagele и соавт. (2014) в своём исследовании показали отсутствие взаимосвязи между наличием ХБП додиализной стадии и риском вторичных внутричерепных кровоизлияний после тромболитической терапии (КР 1,0, ДИ 0,80–1,18) [35]. Тем не менее, авторы отмечают, что по сравнению с пациентами с нормальным функционированием почек пациенты с ХБП и острым инсультом чаще умирают в стационаре (КР 1,22, ДИ 1,14–1,32), имеют более выраженные функциональные нарушения при выписке из нейрососудистого отделения (КР 1,13, ДИ 1,07–1,99), у них чаще развиваются вторичные симптоматические кровоизлияния.

Результаты в группах постепенно ухудшались по мере нарастания тяжести почечной недостаточности. Авторы сделали вывод о том, что наличие только ХБП додиализной стадии не должно быть противопоказанием к введению тканевого активатора плазминогена пациентам с ИИ. Однако в связи с небольшой долей диализных пациентов в данном исследовании

экстраполировать полученные результаты на когорту диализных больных представляется невозможным.

Согласно национальным клиническим рекомендациям, пациентам с повышенным риском кровотечения предлагают проводить ЗПТ без антикоагуляции или с применением фракционированных гепаринов. Также предлагают использовать продлённую ЗПТ (предпочтительнее, чем интермиттирующие методики ЗПТ) пациентам с острой почечной недостаточностью и острым инсультом. Обоснованием этого может служить тот факт, что у больных с острым повреждением головного мозга интермиттирующие методики ЗПТ могут усугубить неврологические нарушения за счёт изменения церебрального перфузионного давления, индуцированной диализом артериальной гипотензии или нарастанием отёка мозга и внутричерепного давления (дизэквilibrium-синдром). Медленное удаление растворённых веществ, что, например, происходит при продлённой ЗПТ, позволяет избежать развития артериальной гипотензии и дизэквilibrium-синдрома [36–38].

**Выводы.** Цереброваскулярные нарушения — самые частые и грозные осложнения течения ХБП, достигающие своего максимума в диализном периоде. Сосудистые факторы риска, формирующиеся в условиях диализа, и сосудистые факторы риска, предшествовавшие диализу и формирующиеся на фоне течения ХБП, приводят к развитию макро- (атеросклероз церебральных сосудов) и микроангиопатий (церебральная гипертоническая и/или амилоидная ангиопатия и/или кальцифицирующая уремиическая артериолопатия и др.).

Среди пациентов с терминальной стадией ХБП, находящихся на ПГ, риск инсульта многократно увеличивается. По данным разных авторов, риск развития ГИ возрастает в 4–6 раз, а ИИ — в 2–3 раза по сравнению с общей популяцией больных. Пациенты, находящиеся на ПГ, после перенесённого инсульта имеют более высокий риск смертности (в течение 30 дней после инсульта смертность составила 17,9% в группе ИИ и 53,4% в группе ГИ). Наличие ФП у диализного пациента прогностически неблагоприятно и увеличивает частоту инсульта в 2,5 раза, смертность — в 2 раза по сравнению с диализными больными без ФП. Материала исследований, посвящённых использованию варфарина в сравнении с ацетилсалициловой кислотой (аспирином) или новыми пероральными антикоагулянтами, в настоящий момент недостаточно для того, чтобы делать вывод относительно преимуществ той или иной тактики ведения диализных больных с ФП. Использование варфарина в данной категории больных, по-видимому, не оправдано.

Тромболитическая терапия в острейший период ИИ пациенту, находящемуся на ГД, не показана. У пациентов с острой почечной недостаточностью и острым инсультом предпочтительно использование режима продлённой ЗПТ. В случае повышенного риска кровотечений предлагают проводить ЗПТ без антикоагуляции или (при необходимости) с использованием фракционированных гепаринов.

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.*

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Arnold J., Sims D., Ferro C.J. Modulation of stroke risk in chronic kidney disease. *Clin. Kidney J.* 2016; 9 (1): 29–38. DOI: 10.1093/ckj/sfv136.
2. Umemura T., Kawamura T., Sakakibara T. et al. Microalbuminuria is independently associated with deep or infratentorial brain microbleeds in hypertensive adults. *Am. J. Hypertens.* 2012; 25 (4): 430–436. DOI: 10.1038/ajh.2011.254.
3. Kim Y., Molnar M.Z., Rattanasompattikul M. et al. Relative contributions of inflammation and inadequate protein intake to hypoalbuminemia in patients on maintenance hemodialysis. *Int. Urol. Nephrol.* 2013; 45 (1): 215–227. DOI: 10.1007/s11255-012-0170-8.
4. Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium, Matsushita K., van der Velde M. et al. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet.* 2010; 375 (9731): 2073–2081. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)60674-5.
5. Su C.T., Yabes J., Pike F. et al. Changes in anthropometry and mortality in maintenance hemodialysis patients in the HEMO study. *Am. J. Kidney Dis.* 2013; 62 (6): 1141–1150. DOI: 10.1053/j.ajkd.2013.05.015.
6. Муркамилов И.Т., Айтбаев К.А., Сабиров И.С. и др. Хроническая болезнь почек и цереброваскулярная патология. *Дневник Казанской мед. школы.* 2017; 3 (17): 76–80. [Murkamilov I.T., Aytbaev K.A., Sabirov I.S. et al. Khronicheskaya bolezni' pochek i tserebrovaskulyarnaya patologiya. *Dnevnik Kazanskoy meditsinskoy shkoly.* 2017; 3 (17): 76–80. (In Russ.)]
7. Дамулин И.В., Воскресенская О.Н. Неврологические нарушения при хронической болезни почек. *Неврол. вестн.* 2017; XLIX (1): 34–39. [Damulin I.V., Voskresenskaya O.N. Nevrologicheskie narusheniya pri khronicheskoy bolezni pochek. *Nevrologicheskiy vestnik.* 2017; XLIX (1): 34–39. (In Russ.)]
8. Putaala J., Haapaniemi E., Gordin D. et al. Factors associated with impaired kidney function and its impact on long-term outcome in young ischemic stroke. *Stroke.* 2011; 42: 2459–2464. DOI: 10.1161/STROKEAHA.110.612721.
9. Takahashi W., Tsukamoto Y., Takizawa S. et al. Relationship between chronic kidney disease and white matter hyperintensities on magnetic resonance imaging. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 2012; 21 (1): 18–23. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2010.03.015.
10. Ryu W.S., Lee S.H., Kim C.K. et al. The relation between chronic kidney disease and cerebral microbleeds: difference between patients with and without diabetes. *Int. J. Stroke.* 2012; 7 (7): 551–557. DOI: 10.1111/j.1747-4949.2011.00732.x.
11. Power A. Stroke in dialysis and chronic kidney disease. *Blood Purif.* 2013; 36 (3–4): 179–183. DOI: 10.1159/000356086.
12. Holzmann M.J., Aastveit A., Hammar N. et al. Renal dysfunction increases the risk of ischemic and hemorrhagic stroke in the general population. *Ann. Med.* 2012; 44 (6): 607–615. DOI: 10.3109/07853890.2011.582136.
13. Saeed F., Kousar N., Qureshi K. et al. A review of risk factors for stroke in patients with chronic kidney disease. *J. Vasc. Intervent. Neurol.* 2009; 2 (1): 126–131.
14. Makin S.D., Cook F.A., Dennis M.S., Wardlaw J.M. Cerebral small vessel disease and renal function: systematic review and meta-analysis. *Cerebrovasc. Dis.* 2015; 39 (1): 39–52. DOI: 10.1159/000369777.
15. Mahmoodi B.K., Yatsuya H., Matsushita K. et al. Association of kidney disease measures with ischemic versus hemorrhagic strokes: pooled analyses of 4 prospective community-based cohorts. *Stroke.* 2014; 45 (7): 1925–1931. DOI: 10.1161/STROKEAHA.114.004900.
16. Masson P., Webster A.C., Hong M. et al. Chronic kidney disease and the risk of stroke: a systematic review and meta-analysis. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2015; 30 (7): 1162–1169. DOI: 10.1093/ndt/gfv009.
17. Masson P., Kelly P.J., Craig J.C. et al. Risk of stroke in patients with ESRD. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2015; 10 (9): 1585–1592. DOI: 10.2215/CJN.12001214.
18. Dad T., Weiner D.E. Stroke and chronic kidney disease: epidemiology, pathogenesis, and management across kidney disease stages. *Semin. Nephrol.* 2015; 35 (4): 311–322. DOI: 10.1016/j.semnephrol.2015.06.003.
19. Chillon J.M., Massy Z.A., Stengel B. Neurological complications in chronic kidney disease patients. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2016; 31 (10): 1606–1614. DOI: 10.1093/ndt/gfv315.
20. Kuo C.C., Lee C.T., Ho S.C. et al. Haemodialysis and the risk of stroke: a population-based cohort study in Taiwan, a country of high incidence of end-stage renal disease. *Nephrology (Carlton).* 2012; 17 (3): 243–248.
21. Wang H.H., Hung S.Y., Sung J.M. et al. Risk of stroke in long-term dialysis patients compared with the general population. *Am. J. Kidney Dis.* 2014; 63 (4): 604–611. DOI: 10.1053/j.ajkd.2013.10.013.
22. Hojs F.T., Hojs R. Stroke and renal dysfunction. *Eur. J. Intern. Med.* 2014; 25 (1): 18–24. DOI: 10.1016/j.ejim.2013.08.710.
23. Fu J., Huang J., Lei M. et al. Prevalence and impact on stroke in patients receiving maintenance hemodialysis versus peritoneal

dialysis: a prospective observational study. *PLoS ONE*. 2015; 10 (10): e0140887–e0140887. DOI: 10.1371/journal.pone.0140887.

24. Power A., Chan K., Singh S.K. et al. Appraising stroke risk in maintenance hemodialysis patients: a large single-center cohort study. *Am. J. Kidney Dis.* 2012; 59 (2): 249–257. DOI: 10.1053/j.ajkd.2011.07.016.

25. Toyoda K., Fujii K., Fujimi S. et al. Stroke in patients on maintenance hemodialysis: a 22-year single-center study. *Am. J. Kidney Dis.* 2005; 45 (6): 1058–1066. DOI: 10.1053/j.ajkd.2005.02.028.

26. Li Z., Wang A., Cai J. et al. Impact of proteinuria and glomerular filtration rate on risk of ischaemic and intracerebral hemorrhagic stroke: a result from the Kailuan study. *Eur. J. Neurol.* 2015; 22 (2): 355–360. DOI: 10.1111/ene.12580.

27. Murray A.M., Seliger S., Lakshminarayan K. et al. Incidence of stroke before and after dialysis initiation in older patients. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2013; 24 (7): 1166–1173. DOI: 10.1681/ASN.2012080841.

28. Dahal K., Kunwar S., Rijal J. et al. Major bleeding, and mortality outcomes in warfarin users with atrial fibrillation and chronic kidney disease: A meta-analysis of observational studies. *Chest*. 2016; 149 (4): 951–959. DOI: 10.1378/chest.15-1719.

29. Chang Y.M., Shiao C.C., Chang K.C. et al. Heart rate variability is an indicator for intradialytic hypotension among chronic hemodialysis patients. *Clin. Exp. Nephrol.* 2016; 20 (4): 650–659. DOI: 10.1007/s10157-015-1189-9.

30. Zimmerman D., Sood M.M., Rigatto C. et al. Systematic review and meta-analysis of incidence, prevalence and outcomes of atrial fibrillation in patients on dialysis. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2012; 27 (10): 3816–3822. DOI: 10.1093/ndt/gfs416.

31. Tan J., Liu S., Segal J.B. et al. Warfarin use and stroke, bleeding and mortality risk in patients with end stage renal disease and atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *BMC Nephrol.* 2016; 17 (1): 157. DOI: 10.1186/s12882-016-0368-6.

32. Winkelmayr W.C., Liu J., Setoguchi S. et al. Effectiveness and safety of warfarin initiation in older hemodialysis patients with incident atrial fibrillation. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2011; 6: 2662–2668. DOI: 10.2215/CJN.04550511.

33. Wetmore J.B., Phadnis M.A., Ellerbeck E.F. et al. Relationship between stroke and mortality in dialysis patients. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2015; 10 (1): 80–89. DOI: 10.2215/CJN.02900314.

34. Jung J.M., Kim H.J., Ahn H. et al. Chronic kidney disease and intravenous thrombolysis in acute stroke: A systematic review and meta-analysis. *J. Neurol. Sci.* 2015; 358 (1–2): 345–350. DOI: 10.1016/j.jns.2015.09.353.

35. Ovbiagele B., Smith E.E., Schwamm L.H. et al. Chronic kidney disease and bleeding complications after intravenous thrombolytic therapy for acute ischemic stroke. *Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes.* 2014; 7 (6): 929–935. DOI: 10.1161/CIRCOUTCOMES.114.001144.

36. Levin A., Stevens P.E., Bilous R.W. et al. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Inter. Suppl.* 2013; 3 (1): 1–150. DOI: 10.1038/kisup.2012.73.

37. Строчков А.Г., Гуревич К.Я., Ильин А.П. и др. Лечение пациентов с хронической болезнью почек 5 стадии (ХБП 5) методами гемодиализа и гемодиализации. Клинические рекомендации. *Нефрология*. 2017; 21 (3): 92–111. [Strokov A.G., Gurevich K.Ya., Il'in A.P. et al. Lechenie patsientov s khronicheskoy boleznyu pochek 5 stadii (KHBP 5) metodami gemodializa i gemodiafil'tratsii. Klinicheskie rekomendatsii. *Nefrologiya*. 2017; 21 (3): 92–111. (In Russ.)] DOI: 10.24884/1561-6274-2017-3-92-111.

38. Томилина Н.А., Андрусев А.М., Перегудова Н.Г., Шинкарев М.Б. Заместительная терапия терминальной хронической почечной недостаточности в Российской Федерации в 2010–2015 гг. Отчёт по данным Общероссийского регистра заместительной почечной терапии Российского диализного общества. Часть первая. *Нефрология и диализ*. 2017; 19 (4): 1–95. [Tomilina N.A., Andrushev A.M., Peregudova N.G., Shinkarev M.B. Zamestitel'naya terapiya terminal'noy khronicheskoy pochechnoy nedostatochnosti v Rossiyskoy Federatsii v 2010–2015 gg. Otchet po dannym Obshcherossiyskogo registra zamestitel'noy pochechnoy terapii Rossiyskogo dializnogo obshchestva. Chast' pervaya. *Nefrologiya i dializ*. 2017; 19 (4): 1–95. (In Russ.)] DOI: 10.28996/1680-4422-2017-4Suppl-1-95.

Поступила 09.10.2019; принята в печать 08.11.2019.